

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, У КОТОРЫХ ВЫПОЛНЯЮТ ЧРЕСКОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ PIONEER AF-PCI (AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EXPLORING TWO TREATMENT STRATEGIES OF RIVAROXABAN AND A DOSE-ADJUSTED ORAL VITAMIN K ANTAGONIST TREATMENT STRATEGY IN SUBJECTS WITH ATRIAL FIBRILLATION WHO UNDERGO PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION)

Источник: Gibson C.M., Mehran R., Bode C., et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 2423–2434.

Предпосылки к проведению исследования

Примерно у 5–8% больных, которым выполняют чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА), отмечается фибрилляция предсердий (ФП). Двухкомпонентная антиагрегантная терапия (ДКАТ) с использованием ингибиторов P2Y₁₂ и аспирина имеет преимущества по сравнению с терапией антикоагулянтом, относящимся к классу антагонистов витамина K (АВК) для снижения риска развития тромбоза у больных, которым имплантировали стенты первого поколения, но прием антикоагулянтов имел преимущества по сравнению с ДКАТ для снижения риска развития ишемического инсульта у больных с ФП. При определении тактики лечения больных с ФП, которым имплантируют стенты, следует уравнивать риск развития тромбоза стента и ишемического инсульта и риск развития кровотечений. Распространенная тактика, которая подтверждается в клинических рекомендациях, состоит в сочетанном применении трехкомпонентной терапии (ТКТ). Однако такой подход может приводить к увеличению частоты развития тяжелых кровотечений, которая достигает 2,2% в течение первого месяца и 4–12% в течение первого года такой терапии.

Применение новых пероральных антикоагулянтов может иметь преимущества по сравнению с приемом АВК. Применение ривароксабана, перорального ингибитора фактора Ха, сопровождается снижением риска развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения по сравнению с приемом АВК у больных с ФП неклапанной природы при сходной частоте развития тяжелых кровотечений, но со статистически значимо менее высокой частотой развития внутричерепных кровоизлияний и смертельных кровотечений. Прием ривароксабана приводит также к снижению риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта при назначении с целью вторичной профилактики у больных с острым коронарным синдромом в ходе выполнения исследования *ATLAS ACS 2–TIMI 51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis in Myocardial Infarction 51)*.

Цель исследования

Сравнить безопасность применения 3 тактик лечения больных с пароксизмальной, устойчивой или постоянной формой ФП после выполнения ЧВКА с имплантацией стентов: тактики, эффективность которой была установлена в ходе выполнения исследования *WOEST (What Is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting)*, которая состояла в сочетанном приеме антикоагулянта (в данном исследовании низкая доза рива-

роксабана 15 мг 1 раз в сут) и одного ингибитора рецепторов P2Y₁₂; тактики, эффективность которой была установлена в ходе выполнения исследования *ATLAS ACS 2–TIMI 51*, которая включала прием очень низкой дозы ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза в сут) в сочетании с ДКАТ, а также тактики стандартной ТКТ АВК в сочетании с ДКАТ.

Структура исследования

Международное многоцентровое открытое рандомизированное исследование; продолжительность наблюдения 12 мес.

Больные

В исследование включали больных мужчин и женщин 18 лет и старше с пароксизмальной, устойчивой и постоянной формой ФП неклапанной природы (диагностировали при ФП, которая не считалась обусловленной первичным стенозом клапана сердца) непосредственно после выполнения ЧВКА с имплантацией стента.

Главный критерий включения: подтвержденная ФП в течение одного года до первого обследования. Допускалось включение в исследование больных, у которых подтвержденная ФП развивалась более года назад, если больной принимал антикоагулянты по поводу ФП в течение 3 мес, перед выполнением ЧВКА, которая была критерием включения в данное исследование. Главные критерии исключения: наличие в анамнезе инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения, а также клинически значимого желудочно-кишечного кровотечения в течение 12 мес до рандомизации, рассчитанный клиренс креатинина менее 30 мл/мин, анемия с неустановленной причиной с концентрацией гемоглобина в крови менее 10 г/дл или любое заболевание, при котором повышен риск развития кровотечения.

Вмешательство

Рандомизацию выполняли в течение 72 ч после удаления проводника, после того, как международное нормализованное отношение (МНО) достигало 2,5 и менее. До рандомизации по усмотрению исследователя выбиралась предположительная продолжительность ДКАТ (1, 6 или 12 мес) и использование определенного ингибитора P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор). Больных стратифицировали в зависимости от предполагаемого применения ингибитора P2Y₁₂ определенного типа и продолжительности его приема и рандомизированно распределяли в соотношении 1:1:1 в группу 1, 2 или 3.

Больным, включенным в группу 1, назначали ривароксабан по 15 мг 1 раз в сут (или 10 мг 1 раз в сут при умеренно сниженной функции почек, которую диа-

гнозировали при клиренсе креатинина в диапазоне от 30 до 50 мл/мин) в сочетании с базовой терапией одним антиагрегантом, в качестве которого использовали клопидогрел по 75 мг 1 раз в сут (или тикагрелор по 90 мг 2 раза в сут или прасугрел по 10 мг 1 раз в сут у 15% больных или менее) в течение 12 мес. Несмотря на то, что допускалось применение аспирина в течение 24 ч до приема первой дозы исследуемых препаратов, после рандомизации аспирин в любых дозах должен был быть отменен.

Больным, включенным в группу 2, назначали ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с базовой ДКАТ, включающей низкую дозу аспирина (75–100 мг в сут) и клопидогрел по 75 мг 1 раз в сут (или тикагрелор по 90 мг 2 раза в сут, или прасугрел по 10 мг 1 раз в сут у 15% больных или менее) в течение заранее определенного периода — 1, 6 или 12 мес. Больных, которые применяли такую терапию в течение 1 или 6 мес, затем переводили на прием ривароксабана по 15 мг 1 раз в сут (или 10 мг 1 раз в сут при умеренно сниженной функции почек) в сочетании с базовой терапией одним антиагрегантом, в качестве которого использовался аспирин (по 75–100 мг в сут) в течение оставшегося периода до 12 мес после рандомизации.

Больным, включенным в группу 3, назначали АВК варфарин 1 раз в сут (с подбором дозы для достижения целевого МНО в диапазоне от 2 до 3) в сочетании с базовой ДКАТ, включающей низкую дозу аспирина (75–100 мг в сут) и клопидогрел по 75 мг 1 раз в сут (или тикагрелор по 90 мг 2 раза в сут, или прасугрел по 10 мг 1 раз в сут у 15% больных или менее) в течение заранее определенного периода — 1, 6 или 12 мес. Больные, которые применяли такую терапию в течение 1 или 6 мес, затем продолжали принимать варфарин 1 раз в сут (с подбором дозы для достижения целевого МНО в диапазоне от 2 до 3) в сочетании с базовой терапией одним антиагрегантом с использованием низкой дозы аспирина (75–100 мг в сут) в течение оставшегося периода до 12 мес после рандомизации.

Ривароксабан предоставлялся всем больным бесплатно. Считалось, что применение антиагрегантов включено в стандартную терапию (СТ), и такая терапия оплачивалась в ходе выполнения исследования. Всех больных обеспечивали варфарином во всех странах, за исключением тех, в которых его использование относится к СТ (Канада, Чили, Англия, Нидерланды, Швеция и США).

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной показатель: частота развития клинически значимых кровотечений (комбинированный показатель частоты развития тяжелых или слабовыраженных кровотечений в соответствии с критериями *TIMI* (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) или кровотечений, при которых требовалось наблюдение медицинских работников в период лечения (которое определялось как продолжительность периода с первого назначения исследуемого препарата до 2 сут после его прекращения в течение 12 мес лечения). Дополнительные показатели: частота развития каждого неблагоприятного исхода, включенного в основной показатель безопасности — в отдельности, а также такие показатели эффективности, как: частота развития тяжелых осложнений ССЗ (комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта), каждый компонент показателя частоты

развития тяжелых осложнений ССЗ и частота развития тромбоза стента.

В ходе выполнения поискового анализа оценивали такие показатели, как частота развития тяжелых кровотечений в соответствии с критериями *ISTH* (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) и частота развития очень тяжелых кровотечений в соответствии с критериями *GUSTO* (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Factor for Occluded Coronary Arteries*).

Результаты

С мая 2013 по июль 2015 г. в целом 2124 больных были стратифицированы в зависимости от предполагаемой продолжительности применения ДКАТ и затем рандомизированно распределены в одну из 3 групп применения определенной тактики лечения. Среди больных, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата, в группе 1, группе 2 и группе 3 стойко прекратили его прием до запланированной даты завершения исследования 21%; 21,1% и 29,4% больных соответственно ($p < 0,001$ для обоих сравнений, т.е. между группой 1 и группой 3 и между группой 2 и группой 3). Частота отказа от продолжения участия в исследовании составляла 0,4% (по 3 больных в каждой группе; $p > 0,99$ для обоих сравнений). В ходе выполнения исследования ни с одним больным не был потерян контакт.

Группы больных существенно не различались по исходным характеристикам. Большинство участников исследования относились к европеоидной расе. Менее 10% больных были включены в исследование в Северной Америке. У большинства больных в качестве ингибитора P2Y₁₂ предполагалось применение клопидогрела, и такой антиагрегант был выбран у большего числа больных в группе 3 по сравнению с группами 1 или 2. У больных, принимавших АВК (группа 3), продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне (от 2 до 3), достигала 65% от общей продолжительности периода наблюдения; этот показатель не различался между странами или регионами.

В течение 12 мес неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель безопасности частоты развития клинически значимых кровотечений в группе 1, группе 2 и группе 3, развились у 16,8%; 18% и 26,7% больных соответственно (отношение риска для сравнения группы 1 и группы 3 достигало 0,59 при 95% ДИ от 0,47 до 0,76; $p < 0,001$; а для сравнения группы 2 и группы 3 отношение риска составляло 0,63 при 95% ДИ от 0,50 до 0,80; $p < 0,001$). Данные о менее высокой частоте развития кровотечений при использовании ривароксабана в двух группах по сравнению с группой, в которой применялся АВК, была устойчивой в подгруппах больных с разными характеристиками. Результаты анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение, статистически значимо не отличались от результатов модифицированного анализа, выполненного исходя из того же допущения.

В обеих группах, в которых применялся ривароксабан была статистически значимо меньше частота развития кровотечений, при которых требовалось внимание медицинских работников, по сравнению с группой применения СТ во всех подгруппах определенной продолжительности ДКАТ (отношение риска

для сравнения группы 1 и группы 3 достигало 0,61 при 95% ДИ от 0,47 до 0,80; $p < 0,001$; отношение риска для сравнения группы 2 и группы 3 составляло 0,67 при 95% ДИ от 0,52 до 0,86; $p = 0,002$). В группе 1 и группе 2 по сравнению с группой 3 отмечалась статистически значимо меньшая частота развития тяжелых кровотечений по классификации *ISTH* и тяжелых кровотечений по классификации *GUSTO*.

Тяжелые осложнения ССЗ, включенные в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта, в группе 1, группе 2 и группе 3 отмечались у 6,5%; 5,6% и 6% больных соответственно ($p > 0,05$ для обоих сравнений). Статистическая мощность анализа для установления снижения развития комбинированного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ хотя бы на 15% при использовании ривароксабана по сравнению с АВК при включении в каждую группу 700 больных составляла всего 11,4%. Частота развития отдельных компонентов такого показателя также статистически значимо не различалась между всеми тремя группами. Частота развития тромбоза стента была низкой и сход-

ной во всех группах. Результаты были однородными во всех подгруппах больных с разными характеристиками в отсутствие статистически значимого изменения или взаимодействия по влиянию на лечебный эффект. Результаты анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение, статистически значимо не отличались от результатов модифицированного анализа, выполненного исходя из того же допущения.

Выводы

У больных с ФП, которым выполняют ЧВКА с имплантацией стентов, применение либо низкой дозы ривароксабана в сочетании с ингибитором в течение 12 мес, либо очень низкой дозы ривароксабана в сочетании с ДКАТ в течение 1, 6 или 12 мес сопровождалось более низкой частотой клинически значимых кровотечений по сравнению с применением СТ АВК в сочетании с ДКАТ в течение 1, 6 или 12 мес. Во всех 3 группах была сходная эффективность терапии, несмотря на то, что широкие ДИ уменьшают обоснованность любых определенных заключений об эффективности.

ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ НАЗНАЧЕНИЯ ИЛИ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПОСЛЕ РАЗВИТИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Источник: *Pennlert J., Overholser R., Asplund K., et al.* Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2016 Dec 20. [Epub ahead of print]

Предпосылки к проведению исследования

В последние годы увеличилось как число больных с фибрилляцией предсердий (ФП), так и число больных, которые после перенесенного внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) принимают антикоагулянты. Однако многие такие больные не принимают антикоагулянты, что обусловлено неоднозначностью решения об их применении.

Появляется все больше данных о возможных положительных эффектах применения антикоагулянтов у таких больных.

По данным Шведского регистра, у больных, выживших после ВЧК, частота повторных исходов, обусловленных ишемией, в таких случаях была выше, чем при повторных ВЧК, а перенесенное ВЧК относят к независимым прогностическим факторам развития тромбоэмболических осложнений у больных с ФП.

Результаты двух относительно недавно выполненных в Дании обсервационных исследований подтверждают мнение о том, что возобновление приема антикоагулянтов сопровождается статистически значимым снижением общей смертности и частоты развития ишемического инсульта.

В международных клинических рекомендациях подчеркивается отсутствие доказательных данных, которые могли бы быть основанием для ответа на вопрос об обоснованности возобновления приема антикоагулянтов после перенесенного ВЧК.

Цель исследования

На основании данных Шведского национального регистра инсульта *Riksstroke* оценить связь между временем начала антитромботической терапии и риском

развития тяжелых осложнений, обусловленных тромбозом, а также геморрагических осложнений и смерти от других причин у больных с ФП, которые выжили после ВЧК.

Структура исследования

Ретроспективное обсервационное исследование; медиана продолжительности наблюдения 1,7 года; общий объем наблюдения 5759 человеко-лет.

Материал и методы исследования

В исследование включали всех больных с впервые развившимся ВЧК (в соответствии с кодом 1.61 Международной классификации болезней 10-го пересмотра — 7CD-10), данные о которых были зарегистрированы в регистре *Riksstroke* в период с 1 июля 2005 г. по 31 декабря 2012 г., если у них был установлен сопутствующий диагноз ФП и они дожили до выписки из стационара. В исследование не включали больных с ВЧК травматической природы, а также больных с субдуральной гематомой и субарахноидальным кровоизлиянием. Данные о диагностированной ФП получали в регистре *Riksstroke* или в Шведском регистре госпитализированных больных (код диагноза 7CD-10:148) в период с 1997 г. до даты развития ВЧК.

В ходе выполнения исследования оценивали частоту развития двух неблагоприятных клинических исходов, включенных в два комбинированных показателя. Первый комбинированный показатель включал частоту развития ишемического инсульта (смертельного и несмертельного), а также смертность от причин, которые непосредственно или опосредованно обуславливают развитие неблагоприятного исхода, связанного

с тромбозом (инфаркт миокарда или эмболия в сосуды большого круга кровообращения). Второй комбинированный показатель включал частоту развития таких геморрагических осложнений, как повторное ВЧК (смертельное или несмертельное), или любое кровотечение, непосредственно или опосредованно вызвавшее смерть. Кроме того, объединяли два таких показателя, как смертность от осложнений сосудистых заболеваний и частоту развития несмертельного инсульта.

Одна из особенностей всех регистров инсультов состоит в том, что в них не учитываются повторные неблагоприятные исходы, развившиеся в течение 28 сут после первого инсульта. Следовательно, отсчет частоты развития таких исходов начинался через 28 сут после развития ВЧК, которое было критерием включения в данное исследование. Период наблюдения за больными начинался после назначения антитромботического препарата с момента выписки из стационара, учитывая, что больные не принимали такие препараты при выписке.

Результаты

В целом 2777 больных с ФП, включенных в регистр *Riksstroke*, были живы на момент выписки из стационара после впервые развившегося ВЧК. Из анализа были исключены данные об одном больном в связи с ошибками в записях. Из анализа также были исключены данные о 103 больных, у которых в течение 28 сут после развития ВЧК неблагоприятный исход наступил непосредственно после развития ВЧК и об 11 больных, у которых при выписке применяли сочетанную антикоагулянтную и антиагрегантную терапию. Окончательная выборка больных включала 2662 пациента (1568 мужчин и 1094 женщины; средний возраст 78 лет). Данные о таких 2662 больных использовали при создании моделей. Одна или более исходные характеристики, использованные в окончательной модели функции кумулятивной частоты (ФКЧ), были пропущены у 43 больных, а следовательно, в анализ ФКЧ были включены данные о 2619 больных. Общий объем наблюдения в период между развитием инсульта и либо датой проверки данных о больных, либо развития нового неблагоприятного клинического исхода, достигал 5759 человеко-лет (медиана продолжительности наблюдения 1,7 года). Общая продолжительность наблюдения между началом лечения для антикоагулянтов или антиагрегантов достигала 581 и 3001 человеко-лет соответственно. Из 232 больных, которые начали применение антикоагулянтов, у 59,5% больных были отпущенные прописанные препараты, которые они принимали в течение первых 3 мес после развития ВЧК. Из 1136 больных, которые применяли антиагреганты, 58,9% требовали выдачи назначенных препаратов в течение 3 мес.

В ходе наблюдения отмечалось развитие 379 тяжелых тромботических осложнений, из которых 302 (79,7%) были ишемическим инсультом. Из 115 больных с тяжелыми геморрагическими осложнениями у 96 больных (83,5%) было повторное ВЧК.

Смертность в течение 28 сут после развития ишемического инсульта составляла 17,5%, а после повторного ВЧК — 37,5% ($p < 0,001$, по данным анализа с помощью критерия χ^2). В целом через 3 года кумулятивная (накопленная) частота тромботических осложнений составляла 14,5%, а частота тяжелых кровотечений — 4,4%.

Снижение риска развития тромботических осложнений у больных, принимавших антикоагулянты, по сравнению с больными, не применявшими их, становилось статистически значимым в период между 4 и 16 нед в группах как низкого, так и высокого риска. Начало терапии антикоагулянтами не сопровождалось каким-либо статистически значимым увеличением риска развития геморрагических осложнений по сравнению с отсутствием такой терапии.

Результаты анализа, выполненного в подгруппах больных с определенными характеристиками (у мужчин и женщин, больных с низким и высоким риском), свидетельствовали о ранней U-образной связи между временем начала антикоагулянтной терапии (АКТ) и комбинированным показателем смертности от осложнений сосудистых заболеваний или инсульта. Наименьший рассчитанный ФКЧ смертности от осложнений сосудистых заболеваний или несмертельного инсульта отмечался при начале АКТ в период между 7-й и 8-й нед. У женщин с высоким риском общий риск смерти от осложнений сосудистых заболеваний или развития повторного инсульта в течение 3 лет достигал 17%, если АКТ начиналась через 8 нед после ВЧК, и 28,6% в отсутствие какой-либо антитромботической терапии (95% ДИ для различий от 1,4 до 21,8%). У мужчин с высоким риском такие показатели достигали 14,3% и 23,6% соответственно (95% ДИ для различий от 0,4 до 18,2%), у женщин с низким риском они составляли 8,2% и 12,6% соответственно (95% ДИ для различий от -2,1 до 10,8%), а для мужчин с низким риском 7,3% и 10,7% соответственно (95% ДИ для различий от -2,7 до 9,4%).

По сравнению с отсутствием антитромботической терапии прием антиагрегантов не сопровождался снижением риска развития неблагоприятных исходов в любой период после начала терапии и сопровождался увеличением риска развития таких исходов в течение большей части периода наблюдения.

Нестандартизованная кумулятивная частота развития тромботических осложнений в течение 3 лет после развития инсульта у больных, начавших прием антикоагулянтов в течение 8 нед после развития ВЧК, и у больных, которые в течение 8 нед после развития ВЧК не начали прием ни антикоагулянтов, ни антиагрегантов, составляла 6,3%; 18,8% и 13,8% соответственно. Соответствующая частота развития кровотечений достигала 6,9%; 3,9% и 4,4% соответственно. У больных, которые начали прием антикоагулянтов в течение 8 нед после развития ВЧК, частота развития тромботических осложнений была меньше (95% ДИ для различий от -13,9% до -1%) в отсутствие статистически значимого увеличения частоты развития кровотечений (95% ДИ для различий от -3,7% до 8,7%) по сравнению с больными, у которых не применялась какая-либо антитромботическая терапия в течение первых 8 недель после развития ВЧК.

Выводы

Результаты обсервационного исследования, основанного на информации, полученной в национальной базе данных, позволяют предположить, что АКТ может быть начата через 7–8 нед после развития ВЧК у больных с ФП с целью оптимизации преимуществ терапии и обеспечения минимального риска, обусловленного такой терапией.